Machine Translated by Google

CelPress

Cell Host & Microbe

Perspective

Repenser les vaccins de nouvelle génération contre les coronavirus, les virus de la grippe et d'autres virus respiratoires

David M. Morens,1 Jeffery K. Taubenberger,2, * et Anthony S. Fauci1 1Bureau du directeur, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, États-Unis 2Viral Pathogenesis and Evolution Section, Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, États-Unis *Correspondance : taubenbergerj@niaid.nih.gov https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.11.016

RÉSUMÉ

Les virus qui se répliquent dans la muqueuse respiratoire humaine sans infecter systémiquement, y compris la grippe A, le SRAS-CoV-2, les coronavirus endémiques, le VRS et de nombreux autres virus du « rhume », entraînent une mortalité et une morbidité importantes et constituent d'importants problèmes de santé publique . Étant donné que ces virus ne provoquent généralement pas par eux-mêmes une immunité protectrice complète et durable, ils n'ont pas été efficacement contrôlés à ce jour par des vaccins homologués ou expérimentaux. Dans cette revue, nous examinons les défis qui ont entravé le développement de vaccins respiratoires muqueux efficaces, en soulignant que tous ces virus se répliquent extrêmement rapidement dans l'épithélium de surface et sont rapidement transmis à d'autres hôtes, dans un laps de temps étroit avant que les réponses immunitaires adaptatives ne soient pleinement marshalé. Nous discutons des approches possibles pour développer des vaccins de nouvelle génération contre ces virus, en tenant compte de plusieurs variables telles que la configuration de l'antigène vaccinal, la dose et l'adjuvantation, la voie et le moment de la vaccination, le rappel du vaccin, les thérapies complémentaires et les options pour les politiques de vaccination de santé publique. .

INTRODUCTION

Des vaccins efficaces et des stratégies de prévention vaccinale contre les virus respiratoires endémiques et émergents sont d'une importance cruciale, car ces agents pathogènes tuent jusqu'à 5 millions de personnes dans le monde chaque année. Par exemple, au cours de la dernière décennie, la grippe a tué de 12 000 à 52 000 personnes aux États-Unis chaque année1 et se classe parmi les principales causes d'années de vie productive perdues (YPLL). Les virus respiratoires endémiques tels que le virus respiratoire syncytial (VRS) et les virus parainfluenza prennent de nombreuses vies supplémentaires, et des virus respiratoires auparavant non reconnus tels que le SRAS-CoV-2, la cause du COVID-19, sont apparus de manière inattendue. Le SRAS-CoV-2 a jusqu'à présent tué plus d'un million de personnes aux États-Unis. La fréquence croissante des émergences de tels virus respiratoires pandémiques peut être une caractéristique clé d'une nouvelle ère pandémique,2 nous obligeant à réexaminer l'état de la vaccinologie des virus respiratoires (Figure 1).2,3

Jusqu'à l'émergence de la COVID-19, la grippe avait été pendant de nombreuses décennies la maladie respiratoire virale évitable par la vaccination la plus meurtrière, une maladie pour laquelle seuls des vaccins moins que sous-optimaux sont disponibles. Étonnamment, peu de choses ont changé avec les vaccins antigrippaux depuis 1957, date à laquelle ils ont été administrés pour la première fois dans le cadre des programmes nationaux de vaccination aux États-Unis. Au fil des ans, les vaccins antigrippaux n'ont jamais été en mesure d'induire une immunité protectrice durable contre les souches du virus de la grippe saisonnière, même contre les souches non dérivées.4–7 Bien que les vaccins antigrippaux actuels réduisent dans une certaine mesure le risque de maladie grave, d'hospitalisation et de décès, leur efficacité contre l'infection cliniquement apparente est décidément sous-optimale, allant de 14 % à 60 % au cours des 15 dernières années saisons.1 De plus, la durée de l'immunité induite par le vaccin ne se mesure qu'en mois. Les vaccins actuels nécessitent une revaccination annuelle avec des formulations mises à jour qui ne correspondent souvent pas précisément aux souches virales en circulation . les personnes atteintes de maladies chroniques et les femmes enceintes, l'acceptation du vaccin par le grand public n'est pas idéale.9 En 2022, après plus de 60 ans d'expérience avec les vaccins contre la grippe, très peu d'améliorations dans la prévention vaccinale de l'infection ont été notées. Comme indiqué il y a des décennies, et toujours vrai aujourd'hui, les taux d'efficacité de nos meilleurs vaccins antigrippaux approuvés seraient inadéquats pour l'homologation de la plupart des autres maladies évitables par la vaccination . vaccins antigrippaux universels" - des vaccins qui créeraient une immunité protectrice plus large, de préférence sur de plus longues périodes de temps8,10 - n'ont pas encore abouti à des vaccins de nouvelle génération, largement protecteurs, bien qu'un grand nombre de vaccins expérimentaux soient en phase préclinique ou développement clinique précoce.11 Au cours de la pandémie de COVID-19, le développement et le déploiement rapides des vaccins contre le SRAS-CoV-2 ont sauvé d'innombrables vies et aidé à parvenir à un contrôle partiel précoce de la pandémie.12 Cependant, à mesure que des souches variantes du SRAS-CoV- 2 , des carences dans ces vaccins rappelant les vaccins antigrippaux sont devenus apparents. Les vaccins contre ces deux virus très différents ont des caractéristiques communes : ils procurent une protection incomplète et de courte durée contre les variants viraux en évolution qui échappent à l'immunité de la population.12–15 Considérant que le vaccin

Machine Translated by Google

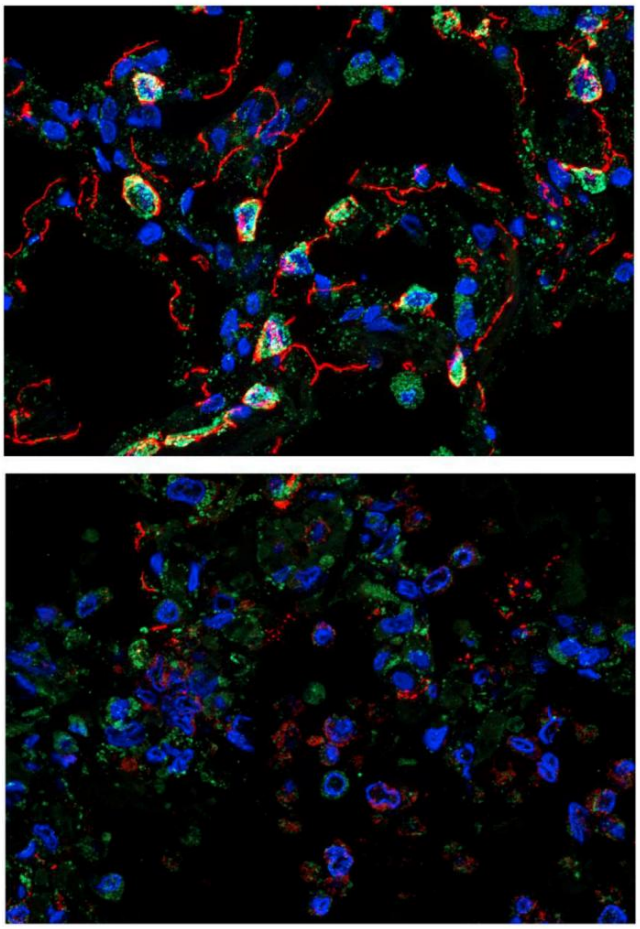

Figure 1. Dommages alvéolaires dans des échantillons mortels d'autopsie pulmonaire COVID-19
Immunofluorescence multicolore montrant l'expression de la protéine prosurfactante C (vert) et de la E-cadhérine (rouge) dans le tissu pulmonaire normal (en haut) et dans un cas d'autopsie pulmonaire COVID-19 (en bas). Les noyaux sont colorés en bleu. Les septa alvéolaires des tissus pulmonaires normaux montrent une expression proéminente de la protéine prosurfactante C et de la E-cadhérine dans les cellules alvéolaires pulmonaires de type 2 et les jonctions épithéliales, respectivement, par rapport au tissu pulmonaire COVID-19 mortel, qui montre une perte marquée de la protéine pro surfactant septale alvéolaire C et E- coloration à la cadhérine et accumulation intra-alvéolaire de débris épithéliaux colorés en positif.
Les images montrent les dommages importants aux poumons observés dans un cas mortel de COVID-19. Les nouvelles générations de vaccins contre les virus respiratoires comme le SRAS-CoV-2 et les virus de la grippe sont d'une importance cruciale pour prévenir les pathologies pulmonaires, les maladies graves et la mort.
Les images d'un poumon normal et d'un cas d'autopsie COVID-19 sont dérivées de D'Agnillo F, et al. Sci Transl Med. 2021;13(620):eabj7790. Images reproduites avec l'aimable autorisation du Dr Felice D'Agnillo de la Food and Drug Administration des États-Unis.

le développement et l'homologation est un processus long et complexe nécessitant des années de données précliniques et cliniques sur l'innocuité et l'efficacité, les limites des vaccins contre la grippe et le SRAS-CoV-2 nous rappellent que les vaccins candidats pour la plupart des autres virus respiratoires ont jusqu'à présent été insuffisamment protecteurs pour être considérés ation d'homologation, y compris les vaccins candidats contre le VRS, une cause majeure de mortalité chez les nourrissons et les personnes âgées,16–21 les virus parainfluenza, les coronavirus endémiques,22 et de nombreux autres virus du « rhume » qui causent une morbidité et des pertes économiques importantes.

Il y a plus de 50 ans, la mise au point de vaccins efficaces contre certains des virus respiratoires les plus importants, dont la rougeole, les oreillons et la rubéole, laissait espérer que des vaccins pourraient bientôt être développés pour tous les autres virus respiratoires. Cependant, les infections naturelles par ces trois virus respiratoires contrôlés par un vaccin, ainsi que la variole et le virus varicelle-zona (VZV), ne sont pas représentatives des infections causées par la plupart des virus respiratoires. Ils diffèrent d'au moins trois manières essentielles qui sont liées à leur contrôle réussi avec des vaccins (tableau 1):

(1) après une première réplication mucosale, ces virus respiratoires systémiques provoquent tous une virémie importante qui engendre un nombre énorme de virions infectieux dans tout le corps, les mettant en contact avec de multiples compartiments immunitaires et types de cellules immunitaires compétentes, (2) ils ont une durée de vie relativement longue des périodes d'incubation qui reflètent la réplication muqueuse initiale et la propagation systémique ultérieure des virions infectieux, ce qui laisse le temps d'induire toute la force de l'immunité adaptative, et (3) elles suscitent une immunité protectrice à long terme ou à vie (tableau 1) .

À l'opposé, les virus respiratoires non systémiques tels que les virus de la grippe, le SRAS-CoV-2 et le VRS ont tendance à avoir des périodes d'incubation nettement plus courtes (tableau 1) et des évolutions rapides de la réplication virale. Ils se répliquent principalement dans les tissus muqueux locaux, sans provoquer de virémie, et ne rencontrent pas de manière significative le système immunitaire systémique ou la pleine force des réponses immunitaires adaptatives, qui prennent au moins 5 à 7 jours pour mûrir, généralement bien après le pic de réplication virale. et la transmission ultérieure à d'autres SARS-CoV-2 " RNAemia " (circulation d'ARN viral dans le sang, comme on le voit avec la plupart des infections virales respiratoires muqueuses, par opposition à la virémie, dans laquelle des virus infectieux peuvent être cultivés à partir du sang), a été signalé , et les niveaux d'ARN viral par RT-PCR ont été associés à une maladie grave,23,24 comme dans les études sur l'ARNémie grippale.25,26 En conséquence, les virus respiratoires à réplication non systémique, y compris apparemment le SRAS-CoV-2, 13–15 ont tendance à réinfecter les gens à plusieurs reprises au cours de leur vie sans jamais obtenir une protection complète et durable.27

Un autre facteur important à prendre en compte est que bien que les virus à ARN partagent un taux d'erreur inhérent à l'ARN polymérase dépendant de l'ARN similaire, 28 différents virus (et différents cadres de lecture ouverts au sein de leurs génomes) diffèrent dans leur tolérance à la mutation. Les contraintes mutationnelles peuvent être liées à des cadres de lecture ouverts qui se chevauchent fréquemment28 ou à des contraintes fonctionnelles sur l'acquisition de mutations non synonymes, comme c'est le cas, par exemple, avec le virus de la rougeole.29 , et les mutations non synonymes sélectionnées positivement entraînent une dérive antigénique immunologiquement significative,30,31 par l'acquisition de mutations non synonymes dans les épitopes antigéniques, ainsi qu'en modifiant les schémas de glycosylation liée à N.32 Une dérive antigénique rapide affecte le contrôle des épidémies annuelles de grippe8 et complique l'effort de production de vaccins antigrippaux largement protecteurs et « universels ». La protéine de pointe du SRAS-CoV-2 a montré une plasticité similaire, avec l'émergence de multiples variantes à antigénicité altérée33 qui a compliqué son contrôle par les stratégies de vaccination actuelles.34 Bien que l'évolution rapide des virus muqueux antigéniquement variables comme les virus de la grippe A35 et le SRAS- Le CoV-2 complique la conception de vaccins de nouvelle génération, d'autres voies respiratoires muqueuses uniquement

Machine Translated by Google

Tableau 1. Paramètres épidémiologiques et immunologiques de certains virus respiratoires humains et vaccins utilisés pour les contrôler

Virus	Période d'incubationa	Virémie marquée	L'infection suscite une immunité protectrice à long terme	Réinfections sont rares	Les vaccins suscitent une immunité protectrice à long terme	Vaccin taper
Rougeole (à prodrome)	z10 jours oui		Oui	Oui	Oui	répliquer
Oreillons	z16 jours oui z16 jours		Oui	Oui	Oui	réplication
Rubéole	oui		Oui	Oui	Oui	réplication
Varioleb	z12 jours oui		Oui	Oui	Oui	répliquer
VZVc	z14 jours oui		Oui	Oui	Oui	répliquer
Coronavirus endémiques z5 jours		Non	Non	Non	Non	aucun
Virus de la grippe	z2 jours z4	Non	Non	Non	Non	répliquer, autre
Virus parainfluenza	jours z5	Non	Non	Non	Non	aucun
RSV	jours z4	Non	Non	Non	Non	aucun
SRAS-CoV-2	jours	hocher la tête	Non	Non	Non	non réplicatif

[un] Les périodes d'incubation virale, en particulier les périodes d'incubation plus courtes, ont généralement des plages très larges ; ces estimations sont tirées de coupes transversales de la littérature. b

La variole a été éradiquée de la circulation naturelle en 1978.

[c] La recrudescence du virus varicelle-zona (VZV) (appelée zona, zona ou « zona ») résulte de la libération de virus latents par les ganglions ; les secondes infections respiratoires exogènes chez les personnes normales sont rares.

[d] Bien que des antigènes du SARS-CoV-2 aient été détectés dans plusieurs tissus, le virus ne semble pas être associé à une virémie « libre » significative, comme en témoigne la difficulté à cultiver des virions infectieux à partir de sang ou de tissus, et par une faible élicitation de large et une immunité systémique protectrice durable.

les virus, tels que le RSV, ont montré beaucoup moins de plasticité antigénique36–38 ; cependant, il provoque toujours des infections répétées au cours d'une vie sans le développement d'une immunité protectrice à long terme.39,40 Ainsi, bien que la variabilité génétique et antigénique de virus comme la grippe et le SRAS-CoV-2 rende la conception de vaccins plus difficile, ces facteurs ne peuvent à eux seuls expliquer pleinement l'absence de déclenchement d'une immunité protectrice à long terme contre d'autres virus des muqueuses respiratoires comme le RSV plus phénotypiquement stable.

Compte tenu de tous ces facteurs, il n'est pas surprenant qu'aucun des virus respiratoires à prédominance muqueuse n'ait jamais été efficacement contrôlé par des vaccins. Cette observation soulève une question d'importance fondamentale : si les infections virales respiratoires muqueuses naturelles ne provoquent pas une immunité protectrice complète et à long terme contre la réinfection, comment pouvons-nous attendre des vaccins, en particulier des vaccins non réplicatifs administrés par voie systémique, qu'ils le fassent ? Il s'agit d'un défi majeur pour le développement futur de vaccins, et il est essentiel de le surmonter alors que nous travaillons au développement de vaccins de « nouvelle génération ».

Les principaux défis (résumés dans le tableau 2) sont discutés ci-dessous, ainsi que les moyens de les affronter dans la recherche de vaccins nouveaux et améliorés contre les virus respiratoires.

INFECTIONS NATURELLES AVEC MUQUEUSE RESPIRATOIRE LES VIRUS PEUVENT NE PAS ÊTRE ENTIÈREMENT CONTRÔLÉS PAR L'HOMME RÉPONSES IMMUNITAIRES PARCE QUE L'IMMUNITÉ HUMAINE SYSTÈME A ÉVOLUÉ POUR LES TOLÉRER PENDANT INTERVALLES TRÈS COURTS DE VIRAUX MUQUEUX RÉPLICATION

Les signes et les symptômes de nombreuses infections virales respiratoires muqueuses différentes sont remarquablement similaires : une courte durée de la maladie et une évolution généralement sans complication avec rhinorrhée, éternuements, mal de gorge, toux variable, malaise et, dans de nombreux cas, fièvre faible ou absente.41 Ces points communs fortement suggéré gèrent des mécanismes pathogènes similaires pour ces virus impliquant des réponses immunitaires inflammatoires et innées de l'hôte.

L'incapacité des virus respiratoires muqueux à susciter une immunité protectrice durable reflète, parmi de nombreux autres facteurs, l'adaptation évolutive du virus à l'hôte et de l'hôte au virus. Dans cette relation évolutive, les virus ont deux avantages importants : (1) le système immunitaire respiratoire humain a évolué pour exprimer une régulation complexe de la tolérance (voir ci-dessous) qui peut inhiber l'élimination immunitaire virale efficace au cours des 5 à 7 premiers jours après l'inoculation, lorsque les réponses immunitaires innées prédominent ; et (2) des périodes d'incubation très courtes (tableau 1) permettent une réplication virale substantielle et incontestée et une propagation virale ultérieure avant que les réponses immunitaires adaptatives puissent être montées de manière adéquate pour les éliminer.42,43 De plus, les différents compartiments du système immunitaire respiratoire fonctionnent dans manières significativement différentes de celles des compartiments du système immunitaire dans d'autres systèmes d'organes. En particulier, le système immunitaire respiratoire réside dans des zones tissulaires distinctes des tissus lymphoïdes semi-organisés associés aux muqueuses (MALT) du tissu lymphoïde associé aux déchirures/conjonctival (TALT), du tissu lymphoïde associé au nasopharynx (NALT), des tissus bronchiques associés. tissu lymphoïde (BALT),44 et dans des compartiments pulmonaires séparés. Chacun de ces compartiments détecte indépendamment l'infection virale et la présentation de l'antigène, interagit avec les autres compartiments et avec le système immunitaire systémique, initie des réponses effectrices locales et maintient un état immunitaire tolérisé de manière variable.

Les termes "tolérance aux maladies" et "tolérance immunitaire" désignent à la catégorie encore incomplètement caractérisée mais distincte des mécanismes de défense immunitaire des mammifères qui permettent aux hôtes de « accepter » l'infection et d'autres stimuli antigéniques pour optimiser la survie (examiné dans Medzhitov et al.42 et Iwasaki et al.43).

Étant donné que les humains inhalent et ingèrent d'énormes quantités de protéines exogènes à chaque respiration et bouchée, les compartiments immunitaires respiratoire et gastro-intestinal ont évolué pour

Machine Translated by Google

CelPress

Tableau 2. Principaux défis liés au développement de vaccins de nouvelle génération contre les virus respiratoires muqueux, y compris le SRAS-CoV-2, les virus de la grippe A et les virus pandémiques émergents et autres virus importants

(1) Les infections naturelles par des virus respiratoires muqueux peuvent ne pas être entièrement contrôlées par les réponses immunitaires humaines car le système immunitaire humain a évolué pour les tolérer pendant de très courts intervalles de réplication virale muqueuse
(2) Étant donné que l'immunité muqueuse et systémique ne protège que partiellement contre l'infection par les virus respiratoires muqueux, nous devons tirer parti des mécanismes immunitaires alternatifs de l'hôte
(3) Les corrélats immunitaires de la protection contre les virus respiratoires muqueux ne sont pas complètement compris, varient entre les souches virales et les sous-types, avec dérive virale, et ils présentent des variations interindividuelles
(4) Les questions liées aux vaccins concernant la voie d'administration, la configuration de l'antigène, l'adjuvantation et l'association avec une thérapie adjuvante sont d'une grande importance pour la recherche actuelle
(5) Les hôtes vaccinés et les groupes d'hôtes à risque sont nombreux et hétérogènes
(6) Les considérations de santé publique relatives aux vaccins respiratoires de nouvelle génération doivent contribuer à façonner la conception des vaccins, y compris le calendrier vaccinal, le rôle du rappel, la fréquence de la vaccination et la durée/l'intégralité de la protection, les effets secondaires et l'acceptation par le public

faire face aux agressions antigéniques continuelles et massives du monde extérieur. (Les réponses immunitaires à l'infection virale de la muqueuse gastro-intestinale ont été récemment passées en revue,45 et ne sont pas discutées ici.) Les protéines inhalées et ingérées doivent être identifiées et soit tolérées, soit attaquées et éliminées. Ce nécessite une stratégie de « prise de décision » immunitaire très évoluée et compliquée qui accepte simultanément des protéines étrangères inoffensives tout en régulant à la baisse les réponses immunitaires aux agents infectieux et aux allergènes qui, autrement, pourraient causer des lésions tissulaires.46-50

Du point de vue téléologique de l'agent pathogène, les virus respiratoires à réplication muqueuse/non systémiques se sont adaptés au cours des millénaires aux environnements immunitaires tolérisés de l'hôte pour infecter, se répliquer et se propager rapidement de manière optimale, avant que les réponses immunitaires adaptatives puissent être entièrement mobilisées pour les contrôler. Entre autres tactiques, ils le font en inhibant les réponses de l'interféron de l'hôte (IFN) (comme le font d'autres virus à ARN à réplication systémique), en exprimant des antigènes leurres et en induisant des réponses immunitaires aberrantes qui favorisent la survie virale sans causer de dommages importants aux tissus de l'hôte.16 Le microbiome respiratoire de l' hôte contribue également à cet équilibre, d'une part en limitant l'infection (par exemple en régulant la production d'IFN) ou d'autre part en favorisant l'infection (par exemple en induisant des états antiviraux de tolérance immunitaire) 46,51-53 . Le microbiome a également été associé à des variations individuelles de la réponse vaccinale, et cette association nécessite également une enquête plus approfondie54,55. Une meilleure compréhension du bras afférent de ces systèmes46,49,51,52,56–63 est nécessaire, y compris les rôles des cellules épithéliales des voies respiratoires supérieures (qui jouent un rôle clé dans la détection de corps étrangers, y compris les agents pathogènes viraux). les cellules transépithéliales détectant et présentant l'antigène telles que les cellules M et les cellules dendritiques intraépithéliales, la régulation immunitaire, l'homéostasie de la tolérance, le contrôle des IgA et l'expression et les effets des IgA à commutation de classe.64 Cette dernière est stimulée localement par les anti-muqueux entrants. gènes et, en plus de sa neutralisation virale et d'autres fonctions effectrices, est plus protectrice que les autres immunoglobulines sous sa forme sécrétoire,65,66 initie la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et est un régulateur immunitaire.67–70 L'importance des IgA sécrétoires muqueuses (IgA) dans les réponses spécifiques aux agents pathogènes contre les infections virales respiratoires est depuis longtemps appréciée pour les virus de la grippe,65,71 le VRS,72,73 et plus récemment le SRAS-CoV- 2.74,75 Le marché faustien entre la tolérance et le contrôle des infections, qui permet à une infection transitoire et modérée par des agents respiratoires de faible ou moyenne pathogénicité de limiter les forces destructrices d'une réponse d'élimination immunitaire,16,59 peut être problématique pour le contrôle vaccinal des virus respiratoires , non seulement dans la détection locale et systémique des antigènes vaccinaux, mais également dans l'obtention de réponses immunitaires optimales. Sans surprise, la tolérance immunitaire est plus prononcée dans les voies respiratoires supérieures, où les virus respiratoires sont inoculés, par rapport aux voies respiratoires inférieures ,49,57,76 où certains virus respiratoires peuvent se propager s'ils ne sont pas contenus (voir ci-dessous).

Cela présente un défi supplémentaire pour le développement de vaccins qui devraient idéalement à la fois freiner l'initiation de l'infection virale et contrôler l'infection après l'inoculation.

Le paradigme de la tolérance humaine/réponse immunitaire n'est pas unique. On trouve une version plus extrême chez certaines espèces de chauves-souris : pendant de longues hibernations, les chauves-souris conservent leur énergie de survie en tolérant d'énormes fardeaux d'infection sur de longues périodes.77 Ce phénomène est d'un intérêt plus que passager car il peut expliquer, en partie, pourquoi les chauves-souris sont des incubateurs aussi importants de nombreux virus (coronavirus, filovirus, hénipavirus, virus de la rage, etc.) avec un potentiel de croisement avec l'homme. Ironiquement, les mécanismes de tolérance immunitaire chez les chauves-souris et d'autres espèces hôtes peuvent être des déterminants importants de l'émergence d'épidémies et de pandémies humaines, tout comme ils facilitent la propagation interhumaine de virus adaptés à l'homme.

DEPUIS L'IMMUNITÉ MUQUEUSE ET SYSTÉMIQUE UNIQUEMENT PROTÈGE PARTIELLEMENT CONTRE L'INFECTION PAR VIRUS RESPIRATOIRES DES MUQUEUSES, IL FAUT PRENDRE AVANTAGE DE L'HÔTE ALTERNATIVE IMMUNE MÉCANISMES

Par exemple, le phénomène récemment apprécié de « l'immunité innée entraînée »46-50 peut offrir la promesse que de futurs vaccins pourraient un jour être capables de stimuler les réponses immunitaires innées contre des agents pathogènes spécifiques ou non spécifiques. Cependant, une question clé non résolue reste de savoir comment contrôler ces réponses pour éviter des conséquences inflammatoires nocives.78 plus efficace que l'immunité systémique pour contrôler les virus respiratoires muqueux18,79,82 et que les lymphocytes T mémoire résidant dans les tissus peuvent être efficaces pour répondre rapidement à une infection muqueuse.83 Les principaux effecteurs humoraux au niveau des sites muqueux sont les sIgA exprimés sur les surfaces muqueuses par des IgA locales - sécrétant des plasmocytes/plasmablastes et des lymphocytes T mémoire et des cellules effectrices dans le MALT.18,58,61,70,81,84–86 Les sIgA nasales sont le meilleur corrélat de protection dans les études de provocation par le VRS,18 même en l'absence de Cellules B productrices d'IgA. Des résultats similaires sont observés avec d'autres virus, dont le SARS-CoV-2.87–90

Machine Translated by Google

Bien que les virus muqueux à réplication non systémique suscitent des effecteurs systémiques, notamment des plasmocytes producteurs d'IgA systémiques et, dans certains cas, des taux élevés d'IgA et d'IgG sériques, ni les anticorps circulants, ni les plasmablastes, ni les cellules effectrices systémiques B, T ou T ne fonctionnent de manière optimale à sites muqueux. Cela est dû en partie à la dilution des anticorps transsudés et au fait que beaucoup de ces cellules effectrices manquent de signaux de trafic vers ces sites.85

Il est donc important de considérer les situations naturelles dans lesquelles l'immunité acquise médiée par les anticorps contrôle les virus respiratoires muqueux non systémiques. Dès 1918, il a été démontré que les plasmas immunisés antigrippaux administrés passivement pouvaient limiter l'infection humaine par la grippe.91

fect contre la grippe clinique.92 L'infection grippale génère des réponses immunitaires mémoires systémiques durables, comme l'indique la détection de clones spécifiques de lymphocytes B mémoire 90 ans après l'infection par le virus de la grippe de 191893; cependant, de faibles niveaux d'immunoglobuline circulante et le délai entre l'infection et le développement d'une réponse anamnestique peuvent ne pas offrir une protection neutralisante contre un virus grippal à réplication rapide.

Des observations similaires ont été faites avec d'autres virus respiratoires muqueux. Par exemple, les anticorps IgG maternels, en particulier les anticorps dirigés contre la protéine F du VRS, protègent contre le VRS16-19 du nourrisson et un anticorps monoclonal humanisé administré par voie parentérale prévient l'infection par le VRS chez les nourrissons à risque.20 Néanmoins, l'efficacité des Ig circulantes dans ces situations dépend sur la transsudation aux surfaces muqueuses de titres très élevés d'anticorps avec une spécificité pour les épitopes viraux clés. On ne comprend pas entièrement comment une telle transsudation est contrôlée, comment les IgA antivirales sont régulées pour fonctionner à la fois dans l'immunité passive et la régulation immunitaire,67,94 ou comment susciter et maintenir des niveaux d'anticorps aussi élevés avec la vaccination.

Outre la prévention de l'infection initiale, il est également important de prendre en compte le rôle de l'immunité de l'hôte dans la limitation de la propagation virale une fois l'infection établie. Les virus respiratoires infectent généralement d'abord la muqueuse des voies respiratoires supérieures, où les IgA sont les plus efficaces dans le contrôle antiviral 95 ; cependant, certains peuvent se propager de manière contiguë aux voies respiratoires inférieures, voire aux alvéoles pulmonaires. Ceci est d'une importance considérable pour un sous-ensemble de virus respiratoires pneumogènes tels que la grippe, le VRS et peut-être le SRAS-CoV-2. Ces virus sont normalement limités aux voies respiratoires supérieures, mais peuvent échapper au contrôle immunitaire et se propager dans les poumons pour provoquer une pneumonie virale primaire avec ou sans pneumonie bactérienne secondaire, souvent les principales causes de décès par ces infections . la co-infection bactérienne peut faciliter la transmission aérienne virale et virale/bactérienne97 et peut même augmenter la létalité, un phénomène noté dès 1917.98

Le poumon est fonctionnellement et immunologiquement différent des voies respiratoires supérieures, contenant à la fois des macrophages alvéolaires résidents dans les alvéoles et des cellules immunitaires et mémoire résidentes dans les niches péribronchiolaires.85 Ces dernières niches sont composées de cellules immunitaires qui sont absentes à la naissance mais se développent en réponse. aux expositions antigéniques postnatales86, qui diffèrent grandement d'un individu à l'autre et peuvent augmenter en réponse à une stimulation antigénique.
Étant donné que le système immunitaire pulmonaire est semi-autonome, il peut être difficile pour les vaccins administrés par voie systémique ou administrés par les voies respiratoires supérieures conçus pour prévenir l'infection de prévenir également l'infection pulmonaire si les voies respiratoires supérieures l'infection se propage aux poumons. Par exemple, parce que l'IgA semble être un meilleur effecteur dans les voies respiratoires supérieures, alors que l'IgG est meilleur dans le poumon,82 il peut être difficile de développer des vaccins uniques qui protègent contre tous les tissus respiratoires. Les implications pour la vaccinologie sont claires : la prévention des infections virales des voies respiratoires supérieures et la limitation de la propagation virale post-infection aux compartiments respiratoires contigus sont toutes deux essentielles, mais peuvent ne pas être facilement réalisables avec des vaccins uniques.

Pour comprendre comment les vaccins pourraient protéger contre les infections des voies respiratoires inférieures, nous devrons apprendre comment la « diaphonie » entre les systèmes immunitaires des voies respiratoires supérieures, des voies respiratoires inférieures et systémiques est coordonnée et contrôlée, au niveau des récepteurs cellulaires, de la détection des antigènes, présentation de l'antigène et de nombreuses fonctions effectrices.49,50,61,82 Nous devons également étudier plus avant le développement et le maintien des cellules B et T à mémoire résidente pulmonaire spécifiques au virus, comment augmenter leur persistance dans les poumons et à quelle vitesse ils peuvent être mobilisés vers des sites muqueux infectés.99,100

CORRÉLATS IMMUNITAIRES DE LA PROTECTION CONTRE LES VIRUS RESPIRATOIRES DES MUQUEUSES SONT INCOMPLETEMENT COMPRIS, VARIENT ENTRE VIRAUX SOUCHES ET SOUS-TYPES, AVEC DÉRIVE VIRALE, ET ILS PRÉSENTENT DES VARIATIONS INTER-INDIVIDUELLES

Lors du développement de vaccins de nouvelle génération, nous devrons identifier de solides corrélats immunologiques de protection contre chaque virus respiratoire muqueux et convenir de leur pertinence par rapport aux objectifs de vaccination de santé publique.80,101,102 À la suite d'une infection grippale chez l'homme, des études ont depuis longtemps identifié des corrélats d'immunoglobulines sériques et muqueuses103-105 et des corrélats immunitaires des lymphocytes T.104,106,107

(LAIV), suivi d'une provocation par le LAIV, n'a pas pu trouver de corrélats immunologiques de protection.108 Le système immunitaire est complexe avec de nombreux effecteurs. Les titres d'anticorps sériques dirigés contre divers épitopes viraux ne peuvent être corrélés qu'indirectement à la protection en raison de l'association avec d'autres effecteurs immunitaires plus critiques (mais généralement non mesurés), tels que les immunoglobulines muqueuses65 ou, par exemple, les interactions stériques des anticorps souches d'hémagglutinine entraînant la neuraminidase dans hibition.109 Dans des études de provocation humaines récentes, les titres d'anticorps sériques contre la neuramin idase étaient plus fortement corrélés avec différentes mesures de protection par rapport aux titres d'anticorps de la tête ou de la tige de l' hémagglutinine.110,111 En bref, les corrélations entre les titres d'anticorps sériques et la sensibilité à l'infection grippale peuvent être statistiquement valables dans de grandes études, mais imparfaites dans le contexte de variations individuelles, d'évolution virale rapide et de titres décroissants.

Pour chaque virus muqueux, nous devons également parvenir à un consensus sur les niveaux de protection souhaités ; par exemple, les objectifs de protection pourraient être :

d prévenir entièrement l'infection, car les vaccins pour la res systémique les virus pirates peuvent le faire (tableau 1) ;

Machine Translated by Google

CelPress

d limiter la réplication virale ou prévenir la transmission comme immunité anti-neuraminidase contre la grippe; d prévenir la maladie; ou d prévenir uniquement les maladies graves (p. ex. nécessitant une hospitalisation), comme cela semble être le cas avec certains vaccins contre le virus de la grippe et le SRAS-CoV-2.

Un tel consensus est nécessaire si nous voulons développer les meilleurs vaccins et optimiser les stratégies et politiques de vaccination pour les utiliser. Dans le cas de la grippe, par exemple, les vaccins ont toujours été conçus pour prévenir les infections des voies respiratoires supérieures, et non les infections pulmonaires secondaires associées à la propagation à partir des voies respiratoires supérieures. Cela s'est avéré problématique car les vaccins antigrippaux actuels ne sont pas optimaux à la fois pour prévenir l'infection et pour susciter l'immunité pulmonaire.113 Bien que les vaccins contre la grippe et le SRAS-CoV-2 réduisent la gravité de la maladie lorsque les vaccins ne parviennent pas à prévenir l'infection, un nombre important de décès se produisent encore, entraînant des dizaines de décès. de milliers de décès annuels dus à la grippe aux États-Unis.114–116 Compte tenu des imperfections de ces vaccins, il semble impératif de santé publique de rechercher agressivement de meilleurs vaccins et stratégies de vaccination.

QUESTIONS LIÉES AU VACCIN SUR LA VOIE DE ADMINISTRATION, CONFIGURATION DE L'ANTIGÈNE, ADJUVENTATION ET ASSOCIATION AVEC LA THÉRAPIE D'APPOINT EST D'UNE GRANDE IMPORTANCE POUR LA RECHERCHE EN COURS

Les surfaces muqueuses humaines représentent 30 à 40 pieds carrés,82 presque entièrement recouvertes de tissus lymphoïdes actifs. L'anticorps prédominant dans la plupart de ces sites est l'IgAs, représentant 65 à 70 % de toutes les immunoglobulines humaines.81 Il est de plus en plus admis que la voie d'administration du vaccin (p. est un déterminant clé de la réponse respiratoire muqueuse.

En général, et lorsque cela est faisable, l'immunisation muqueuse semble l'approche optimale pour les virus respiratoires52,58,61,70,81,86,117 ; cependant, en envisageant des vaccins de nouvelle génération, nous pourrions également avoir besoin de formulations optimisées, de doses de vaccin plus élevées, d'une plus grande fréquence d'administration de vaccins et de surmonter les défis de la tolérance immunitaire.

Il est important que chaque virus réponde à des questions clés telles que :

(1) Les vaccins non réplicatifs, qui peuvent être considérablement moins efficaces pour induire des IgA,82 peuvent-ils être aussi efficaces que les vaccins réplicatifs, tels que les vaccins à virus vivants atténués et les vecteurs vaccinaux vivants exprimant des protéines virales clés ?
(2) Les vaccins à antigène unique ou pauci peuvent-ils fournir une protection équivalente à des vaccins plus complexes sur le plan antigénique ?
(3) Des doses d'antigène plus élevées ou des vaccinations répétées peuvent-elles entraîner une meilleure immunité ?
(4) Quels sont les effets différentiels des antigènes solubles par rapport aux antigènes particulaires ?82 (5) Quelles sont les relations idéales entre la charge en antigènes du vaccin et l'adjuventation systémique ou muqueuse ?118 (6) Quelles sont les stratégies optimales pour les voies et le moment de la vaccination : /systémique "prime-boost" ? Des stratégies plus récentes telles que "prime-pull" et "prime-deploy" (stratégies de vaccination pour provoquer des réponses systémiques des lymphocytes T suivies du recrutement de lymphocytes T activés via un attractif ou recrutement de lymphocytes T mémoire résidents, respectivement, dans les poumons)119–122 et autres ?

Il convient de noter que tous les vaccins qui réussissent contre les virus respiratoires systémiques (tableau 1) - ceux qui suscitent généralement une immunité humorale et cellulaire protectrice plus large et plus durable - reproduisent systématiquement des vaccins à virus vivants qui rencontrent pleinement la muqueuse de l'hôte. et le système immunitaire systémique. Les propriétés protectrices imparfaites du vaporisateur nasal VVAI représentent une exception qui pourrait résulter d'une atténuation excessive, d'une immunité VVAI préexistante, d'un équilibre de composition, d'une dérive antigénique ou d'autres facteurs encore méconnus.123,124 Au cours des dernières décennies, les vaccins à virus vivants ont été moins fréquemment développé pour des raisons de contraintes de temps et de manque d'effort en raison des dépenses, de la sécurité potentielle et des difficultés à s'adapter rapidement à la dérive antigénique; cependant, nous croyons que cette approche potentiellement puissante doit être poursuivie énergiquement.

En ce qui concerne la configuration de l'antigène vaccinal (immunogène), il est important de se demander si les vaccins qui suscitent une immunité contre des épitopes conservés spécifiques peuvent créer une immunité protectrice complexe équivalente à celle observée avec des présentations antigéniques plus complexes, telles que des cocktails multi-antigènes, et si les vaccins qui découplent les composants antigéniques, tels que la grippe HA/NA et HA/stem125 peuvent augmenter de manière fiable l'antigénicité. Il convient également de noter que pour certains virus non respiratoires, tels que les flavivirus inoculés par voie cutanée (moustiques) infectant systémiquement - qui comprennent le virus de la fièvre jaune, le virus de la dengue, le virus Zika et le virus de l'encéphalite japonaise - une immunité à réaction croisée complexe basée sur des les épitopes sur des virus apparentés et des souches virales, lorsqu'ils sont rencontrés séquentiellement, peuvent susciter une large protection contre des virus relativement éloignés, associés à des réponses d'anticorps anamnestiques.126 le vaccin lui-même.127 Quelles sont les bases virales et immunologiques de ces puissants phénomènes de protection croisée, et peuvent-ils être reproduits avec des vaccins respiratoires muqueux ? Comment pouvons-nous identifier les déterminants de la parenté et de la complexité multi-antigènes suffisantes pour fabriquer des vaccins d'une plus grande portée contre des types viraux différents mais apparentés ?

Une question étroitement liée est de savoir si les vaccins qui génèrent des réponses immunitaires uniquement contre des épitopes critiques uniques conservés à travers les souches et sous-types de virus, ou un nombre limité de ces épitopes, peuvent être aussi efficaces que les vaccins qui provoquent de larges réponses humorales et à médiation cellulaire contre de multiples épitopes. Bien que de tels épitopes conservés semblent des candidats idéaux, les vaccins basés sur cette approche n'ont pas été particulièrement efficaces. L'épitope gp120 Muster-Katinger conservé du VIH, la protéine M2 de la grippe et les épitopes souches conservés du virus de la grippe ont tous été considérés comme des candidats prometteurs pour les vaccins, mais il n'a pas encore été démontré qu'ils suscitent une forte immunité protectrice dans les études cliniques, bien que de nombreux candidats soient à l'étude. précliniques ou seulement aux premiers stades cliniques de développement.128–133 Ces résultats soulignent que les réponses immunitaires de l'hôte sont complexes et interdépendantes et que la fabrication de vaccins largement protecteurs sera difficile.

Les voies de vaccination, les doses et les calendriers de revaccination doivent être soigneusement examinés, y compris les voies de vaccination qui maximisent le développement des lymphocytes B et T à mémoire immunitaire des muqueuses ainsi que des sIgA ; les avantages différentiels possibles de la haute

Machine Translated by Google

vaccination respiratoire, des voies respiratoires inférieures et systémique44,76,134–141 ; ou des combinaisons optimisées de ceux-ci. Les tentatives de contrôle des virus respiratoires muqueux avec des vaccins non réplicatifs administrés par voie systémique ont jusqu'à présent été largement infructueuses, ce qui indique que de nouvelles approches sont nécessaires. Par exemple, pendant les périodes de circulation virale importante au sein des populations humaines, une meilleure protection peut-elle être obtenue avec des doses répétées ou par une vaccination séquentielle muqueuse et systémique ? Le rappel fréquent est-il une option vaccinale viable, par exemple via des vaccins nasaux auto-administrés à domicile ? Il faut également considérer les rôles auxiliaires possibles des antiviraux prophylactiques, y compris les « antiviraux programmables » ciblant les structures conservées,142 les anticorps, y compris les IgA143 thérapeutiques et les stimulateurs de l'immunité innée comme compléments aux vaccins imparfaits. Il reste à voir si la vaccination et la prophylaxie peuvent être efficacement combinées au niveau de la population.

Ces questions provocatrices doivent toutes être prises en compte alors que nous travaillons à optimiser les stratégies de vaccination. Une approche intrigante à poursuivre, comme indiqué ci-dessus, consisterait à fabriquer des vaccins qui stimulent l'immunité innée50, ce qui pourrait être parfaitement adapté aux infections de type "hit and run" par des virus respiratoires muqueux, qui infectent, se propagent localement et sont transmis à d'autres avant des réponses immunitaires adaptatives capables de les contrôler peuvent être montées. Enfin, il existe actuellement des options limitées pour l'adjuvantation du vaccin muqueux.82,144 Si les données confirment que l'adjuvantation du vaccin muqueux est nécessaire et s'avère possible, nous devrons évaluer les pièges potentiels, y compris la toxicité et les effets secondaires possibles de l'immunisation/adjuvantation mucosale répétée à haute dose, et la meilleure façon de l'étudier chez l'homme.

LES HÔTES VACCINÉS ET LES GROUPES D'HÔTES À RISQUE SONT NOMBREUX ET HÉTÉROGÈNES

Un défi majeur pour les vaccins de nouvelle génération consiste à déterminer si des vaccins à taille unique ou des vaccins ciblés sur les principaux groupes à risque seront utiles. Il est inévitable que divers groupes humains à risque aient besoin de vaccins ou de formulations de vaccins différents. Par exemple, nous savons que les infections à VRS sont mieux prévenues par l'immunité humorale chez les enfants, mais par l'immunité à médiation cellulaire chez les personnes âgées.136 De plus, les enfants peuvent avoir besoin de doses de vaccin différentes de celles des jeunes adultes, qui à leur tour peuvent avoir besoin de doses différentes les personnes âgées dont les répertoires de lymphocytes B et en particulier de lymphocytes T vis-à-vis des antigènes viraux sont rétrécis.136 En effet, il semble probable que les vaccins respiratoires qui ne parviennent pas à susciter une immunité à médiation cellulaire robuste soient sous-optimaux pour les personnes âgées, mais aussi que les vaccins qui suscitent une immunité à médiation cellulaire plus forte les réponses pourraient également augmenter le risque d'effets immunopathogènes. Si tel est le cas, peut-on trouver des compromis optimaux ? Les personnes âgées constituent le groupe à risque le plus important pour la prévention vaccinale de la grippe, du SRAS-CoV-2, du VRS et d'autres virus respiratoires, car elles sont les plus susceptibles de subir des issues graves et mortelles, et les moins susceptibles de répondre à la vaccination, facteurs qui faire de la vaccination réussie des personnes âgées une référence pour les autres groupes. Il sera également important d'en savoir plus sur les différences génétiques entre les individus liées à la détection de l'antigène viral muqueux, à la prédisposition à la gravité de la maladie et à la protection vaccinale ; par exemple, les variations d'IFITM3145 et d'autres gènes associés à la voie de l'IFN, car de nombreuses preuves suggèrent que les maladies respiratoires reflètent souvent des facteurs de susceptibilité génétique de l'hôte.16,51,146,147

CONSIDÉRATIONS DE SANTÉ PUBLIQUE RELATIVES À LES VACCINS RESPIRATOIRES DE NOUVELLE GÉNÉRATION DOIVENT CONTRIBUER À FAÇONNER LA CONCEPTION DES VACCINS, DONT CALENDRIER VACCINAL, RÔLE DU BOOTING, FRÉQUENCE DE LA VACCINATION ET DURÉE/ INTÉGRALITÉ DE LA PROTECTION, EFFETS SECONDAIRES, ET ACCEPTATION DU PUBLIC

Une fois que des vaccins améliorés seront développés, les recettes et les calendriers vaccinaux devront être optimisés pour obtenir au mieux une immunité protectrice durable des muqueuses, en particulier avec des vaccins multivalents ou boostés, pour lesquels l'immunodominance antigénique et l'équilibre entre les réponses immunitaires humorales et à médiation cellulaire peuvent être complexes.

En ce qui concerne l'utilité et l'acceptation de la santé publique, il sera important d'examiner les rôles des antigènes vaccinaux à forte dose ou fréquemment boostés, des vaccins séquentiels mixtes (par exemple, prime-boost avec différents vaccins), et si ces approches seront acceptées par les fournisseurs, régulateurs et le public. L'observation selon laquelle les expositions répétées des nourrissons au VRS réduisent les maladies graves lors d'une infection ultérieure,148 associée à des données expérimentales, suggèrent que le moment et la fréquence des vaccins respiratoires peuvent être importants.19 En effet, une théorie controversée récente postule que le déterminant clé de la protection n'est pas la mémoire et le rappel immunitaires mais des expositions antigéniques répétées.149 Cette proposition semble être contredite par de nombreux phénomènes observables mais est en même temps cohérente avec l'observation selon laquelle les principaux

Le maintien des lymphocytes T mémoire dans les poumons est associé à des expositions antigéniques répétées.82 En raison de ses implications pour la vaccinologie, cette question peut et doit être étudiée expérimentalement. Cela incite également à reconsidérer de nombreuses approches acceptées, telles que la vaccination antigrippale annuelle unique au début des saisons grippales.

Nous devons également nous demander s'il existe d'autres approches vaccinales qui devraient être envisagées, telles que les vaccinations saisonnières séquentielles et les vaccins muqueux supplémentaires pour stimuler l'immunité spécifique des voies respiratoires supérieures ou l'immunité innée non spécifique. De telles approches pourraient inclure des approches de rappel, par exemple, en mélangeant l'élicitation de l'immunité systémique et muqueuse, peut-être avec une vaccination systémique initiale suivie d'un rappel avec une vaccination intranasale ou vice versa.35,82,150 Au-delà de la vaccination intranasale, nous devrons explorer les réponses à la vaccination dans d'autres compartiments immunitaires respiratoires, comme la vaccination conjonctivale par gouttes oculaires117 et en particulier la vaccination par aérosol contre certains virus respiratoires, comme le suggèrent des études expérimentales humaines et animales sur la grippe et d'autres maladies virales respiratoires.44,135

REMARQUES DE CONCLUSION

Les vaccins durablement protecteurs contre les virus respiratoires muqueux non systémiques avec des taux de mortalité élevés ont jusqu'à présent échappé aux efforts de développement de vaccins.

Les défis liés au développement de vaccins respiratoires de nouvelle génération sont nombreux et complexes (tableau 2). Il faut mieux comprendre pourquoi plusieurs infections séquentielles des muqueuses avec le même système circulant

Machine Translated by Google

CelPress

les virus respiratoires, répartis sur des décennies de vie, ne parviennent pas à susciter une immunité protectrice naturelle, en particulier avec les virus qui ne présentent pas de dérive antigénique significative (par exemple, le VRS et les virus parainfluenza),17-19,22 si nous voulons développer rationnellement des vaccins qui les préviennent . Nous devons sortir des sentiers battus pour fabriquer des vaccins de nouvelle génération qui suscitent une protection immunitaire contre les virus qui survivent dans les populations humaines en raison de leur capacité à rester largement en dehors de la portée protectrice totale de l'immunité innée et adaptative humaine.

Les tentatives infructueuses passées pour obtenir une protection solide contre les virus respiratoires muqueux et pour contrôler les épidémies et les pandémies mortelles qu'ils provoquent ont été un échec scientifique et de santé publique qui doit être traité de toute urgence. Nous sommes ravis et revigorés que de nombreux chercheurs et groupes de collaboration repensent, à partir de zéro, tout notre passé en tant que hypothèses et approches pour prévenir d'importantes maladies virales respiratoires et travaillent pour trouver de nouvelles voies audacieuses.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été soutenu par le programme de recherche intra-muros du NIH et du NIAID.

DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Les auteurs ne déclarent aucun intérêt concurrent.

LES RÉFÉRENCES

1. CDC (2022). Estimations de l'efficacité du vaccin des saisons précédentes. https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/past-seasons-estimates.html .

2. Morens, DM et Fauci, AS (2020). Maladies pandémiques émergentes : comment nous sommes arrivés au COVID-19. Cellule 182, 1077–1092. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.021.

3. Graham, BS, et Sullivan, NJ (2018). Les maladies virales émergentes du point de vue de la vaccinologie : se préparer à la prochaine pandémie. Nat. Immunol. 19, 20–28. https://doi.org/10.1038/s41590-017-0007-9.

4. Belongia, EA, Simpson, MD, King, JP, Sundaram, ME, Kelley, NS, Osterholm, MT et McLean, HQ (2016). Efficacité variable du vaccin antigrippal par sous-type : revue systématique et méta-analyse des études de conception à test négatif. Lancette infectée. Dis. 16, 942–951. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00129-8 .

5. Memoli, MJ, Han, A., Walters, KA, Czajkowski, L., Reed, S., Athota, R., Angela Rosas, L., Cervantes-Medina, A., Park, JK, Morens, DM , et coll. (2020). Réinfection par la grippe A lors d'une provocation humaine séquentielle : implications pour l'immunité protectrice et le développement d'un vaccin "universel". Clin. Infecter. Dis. 70, 748–753. https://doi.org/10.1093/cid/ciz281.

6. Tricco, AC, Chit, A., Soobiah, C., Hallett, D., Meier, G., Chen, MH, Tashkandi, M., Bauch, CT et Loeb, M. (2013). Comparaison de l'efficacité du vaccin contre la grippe par rapport aux souches incompatibles et appariées : une revue systématique et une méta-analyse. BMC Med. 11, 153. https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-153 .

7. Langmuir, AD, Henderson, DA et Serfling, RE (1964). La base épidémiologique du contrôle de la grippe. Suis. J. Santé publique Nations Health 54, 563–571. https://doi.org/10.2105/ajph.54.4.563.

8. Morens, DM et Taubenberger, JK (2019). Fabrication de vaccins antigrippaux universels : leçons de la pandémie de 1918. J. Infecter. Dis. 219, S5–S13. https://doi.org/10.1093/infdis/jiy728.

9. Schmid, P., Rauber, D., Betsch, C., Lidolt, G. et Denker, ML (2017). Obstacles à l'intention et au comportement de vaccination contre la grippe - Un examen systématique de la réticence à la vaccination contre la grippe, 2005-2016. PLoS One 12, e0170550. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170550.

10. Erbelding, EJ, Post, DJ, Stemmy, EJ, Roberts, PC, Augustine, AD, Ferguson, S., Paules, CI, Graham, BS et Fauci, AS (2018). Un univers vaccin contre la grippe sal: le plan stratégique de l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses. J. Infecter. Dis. 218, 347–354. https://doi.org/10. 1093/infdis/jiy103.

11. CIRDRAP (2022). La feuille de route des vaccins antigrippaux : paysage technologique universel des vaccins antigrippaux. https://ivr.cidrap.umn.edu/universal influenza-vaccine-technology-landscape.

12. Golob, JL, Lugogo, N., Lauring, AS et Lok, AS (2021). Vaccins contre le SARS-CoV-2 : un triomphe de la science et de la collaboration. JCI Insight 6, e149187. https://doi.org/10.1172/jci.insight.149187.

13. Liu, M., et Li, Y. (2022). Progrès des vaccins COVID-19 et nouvelles variantes de co ronavirus. Devant. Méd. 9, 888631. Lausanne. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.888631 .

14. Sette, A., et Crotty, S. (2022). Mémoire immunologique à l'infection par le SRAS-CoV-2 et aux vaccins COVID-19. Immunol. Rév. 310, 27–46. https://doi. org/10.1111/imr.13089.

15. Shrestha, LB, Foster, C., Rawlinson, W., Tedla, N. et Bull, RA (2022). Évolution des variantes BA.1 à BA.5 de l'omicron du SRAS-CoV-2 : implications pour l'échappement et la transmission immunitaires. Rév. Med. Virole. 32, e2381. https://doi.org/10.1002/rmv.2381 .

16. Bergeron, HC, et Tripp, RA (2021). Immunopathologie du VRS : une revue actualisée. Virus 13, 2478. https://doi.org/10.3390/v13122478.

17. Bueno, SM, Gonza´ lez, PA, Pacheco, R., Leiva, ED, Cautivo, KM, To bar, HE, Mora, JE, Prado, CE, Zu´ n˜ iga, JP, Jime´ nez, J., et al. (2008). Immunité de l'hôte pendant la pathogenèse du VRS. Int. Immunopharmacol. 8, 1320–1329. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.03.012.

18. Habibi, MS, Jozwik, A., Makris, S., Dunning, J., Paras, A., DeVincenzo, JP, de Haan, CA, Wrammert, J., Openshaw, PJ, Chiu, C., et Al. (2015). Protection altérée à médiation par les anticorps et mémoire défectueuse des cellules B IgA dans une infection expérimentale d'adultes par le virus respiratoire syncytial. Suis. J Respir. Crit. Soin Méd. 191, 1040–1049. https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2256OC.

19. Lambert, L., Sagfors, AM, Openshaw, PJ et Culley, FJ (2014). Immunité au VRS au début de la vie. Devant. Immunol. 5, 466. https://doi.org/10. 3389/fimmu.2014.00466.

20. Shadman, KA, et Wald, ER (2011). Un examen du palivizumab et des thérapies émergentes pour le virus respiratoire syncytial. Avis d'expert. Biol. Là. 11, 1455–1467. https://doi.org/10.1517/14712598.2011.608062.

21. Shi, T., McAllister, DA, O'Brien, KL, Simoes, EAF, Madhi, SA, Gessner, BD, Polack, FP, Balsells, E., Acacio, S., Aguayo, C., et Al. (2017). Estimations mondiales, régionales et nationales de la charge de morbidité des infections aiguës des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial chez les jeunes enfants en 2015 : une revue systématique et une étude de modélisation. Lancette 390, 946–958. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8.

22. Callow, KA, Parry, HF, Sergent, M. et Tyrrell, DA (1990). L'évolution temporelle de la réponse immunitaire à l'infection expérimentale par le coronavirus de l'homme. Épidémiol. Infecter. 105, 435–446. https://doi.org/10.1017/s095026880 0048019.

23. Carden˜ oso Domingo, L., Roy Vallejo, E., Zurita Cruz, ND, Chicot Llano, M., A´ valos Perez-Urria, E., Barrios, A., Hernando Santos, J., Ortiz, J., Ro drı´guez Garcı´a, SC, Martı´n Ramı´rez, A., et al. (2022). La virémie SARS CoV-2 pertinente est associée à la sévérité du COVID-19 : étude de cohorte prospective et cohorte de validation. J. Med. Virole. 94, 5260–5270. https://doi.org/10.1002/jmv.27989 .

24. Jacobs, JL et Mellors, JW (2021). Détection de l'ARN du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) dans le sang de patients atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : qu'est-ce que cela signifie ? Clin. Infecter. Dis. 73, e2898–e2900. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1316.

25. Campbell, AP, Jacob, ST, Kuypers, J., Wald, A., Englund, JA, Corey, L. et Boeckh, M. (2010). Insuffisance respiratoire causée par la nouvelle grippe A/H1N1 de 2009 chez un receveur de greffe de cellules souches hématopoïétiques : détection de l'ARN H1N1 extrapulmonaire et utilisation du péramivir intraveineux. Anne. Interne. Méd. 152, 619–620. https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00022 .

26. Lee, N., Chan, PK, Wong, CK, Wong, KT, Choi, KW, Joynt, GM, Lam, P., Chan, MC, Wong, BC, Lui, GC, et al. (2011). Clairance virale et schémas de réponse inflammatoire chez les adultes hospitalisés pour une pandémie

Machine Translated by Google

Pneumonie due au virus de la grippe A(H1N1) de 2009. Antivirus. Là. 16, 237–247. https://doi.org/10.3851/IMP1722.

27. Yewdell, JW (2021). Les individus ne peuvent pas compter sur l'immunité collective contre la COVID-19 : l'immunité durable contre les maladies virales est limitée aux virus à propagation virémique obligatoire. PLoS Pathog. 17, e1009509. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009509 .

28. Holmes, CE (2003). Seuils d'erreur et contraintes à l'évolution des virus à ARN. Tendances Microbiol. 11, 543–546. https://doi.org/10.1016/j.tim. 2003.10.006.

29. Fulton, BO, Sachs, D., Beaty, SM, Won, ST, Lee, B., Palese, P. et Heaton, NS (2015). L'analyse mutationnelle du virus de la rougeole suggère des contraintes sur la variation antigénique des glycoprotéines. Cell Rep. 11, 1331– 1338. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.04.054.

30. Russell, CA, Jones, TC, Barr, IG, Cox, NJ, Garten, RJ, Gregory, V., Gust, ID, Hampson, AW, Hay, AJ, Hurt, AC, et al. (2008). Sélection de souches vaccinales contre la grippe et études récentes sur la migration mondiale des virus de la grippe saisonnière. Vaccin 26, D31–D34. https://doi.org/10. 1016/j.vaccine.2008.07.078.

31. Taubenberger, JK et Kash, JC (2010). Évolution du virus de la grippe, adaptation à l'hôte et formation d'une pandémie. Microbe hôte cellulaire 7, 440–451. https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.05.009.

32. Altman, MO, Angel, M., Kosı´k, I., Trova˜ o, NS, Zost, SJ, Gibbs, JS, Casalino, L., Amaro, RE, Hensley, SE, Nelson, MI, et Yewdell, JW (2019). L'évolution des glycanes de l'hémagglutinine du virus de la grippe humaine A suit un schéma temporel jusqu'à une limite de glycanes. mBio 10, e. https://doi.org/10. 1128/mBio.00204-19.

33. van der Straten, K., Guerra, D., van Gils, MJ, Bontjer, I., Caniels, TG, van Willigen, HDG, Wynberg, E., Poniman, M., Burger, JA, Bouhuijs, JH , et coll. (2022). La cartographie antigénique utilisant des sérums provenant de variantes SARS-CoV-2 d'infections préoccupantes confirmées par la séquence révèle une divergence antigénique d'Omicron. Immunité 55, 1725–1731.e4. https://doi.org/10. 1016/j.immuni.2022.07.018.

34. Morens, DM, Taubenberger, JK et Fauci, AS (2022). Vaccins universels contre le co ronavirus - un besoin urgent. N. Engl. J. Med. 386, 297–299. https://doi.org/10.1056/NEJMp2118468.

35. Tang, J., Zeng, C., Cox, TM, Li, C., Son, YM, Cheon, IS, Wu, Y., Behl, S., Taylor, JJ, Chakaraborty, R., et al . (2022). Immunité des muqueuses respiratoires contre le SRAS-CoV-2 après vaccination par ARNm. Sci. Immunol. 7, eadd4853. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.add4853.

36. Do, LAH, Wilm, A., van Doorn, HR, Lam, HM, Sim, S., Sukumaran, R., Tran, AT, Nguyen, BH, Tran, TTL, Tran, QH, et al. (2015). Le séquençage direct en profondeur du génome entier du virus respiratoire syncytial humain A et B d'enfants vietnamiens identifie des modèles distincts d'évolution inter- et intra-hôte. J. Gen. Virol. 96, 3470–3483. https://doi.org/10. 1099/jgv.0.000298.

37. Rios Guzman, E., et Hultquist, JF (2022). Conséquences cliniques et biologiques de la diversité génétique du virus respiratoire syncytial. Là. Adv. Infecter. Dis. 9. 20499361221128091. https://doi.org/10.1177/2049936122112 8091.

38. Tan, L., Lemey, P., Houspie, L., Viveen, MC, Jansen, NJ, van Loon, AM, Wiertz, E., van Bleek, GM, Martin, DP et Coenjaerts, FE (2012). Variabilité génétique parmi les génomes complets du sous-groupe A du virus respiratoire syncytial humain : faire le pont entre la dynamique évolutive moléculaire et l'épidémiologie. PLoS One 7, e51439. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051439 .

39. Bont, L., Versteegh, J., Swelsen, WT, Heijnen, CJ, Kavelaars, A., Brus, F., Draaisma, JM, Pekelharing-Berghuis, M., van Diemen-Steenvoorde, RA et Kimpen , JL (2002). La réinfection naturelle par le virus respiratoire syncytial ne renforce pas l'immunité des lymphocytes T spécifiques au virus. Pédiatre Rés. 52, 363–367. https://doi.org/10.1203/00006450-200209000-00009.

40. Yang, K. et Varga, SM (2014). Vaccins muqueux contre le virus respiratoire syncytial. Courant. Avis. Virole. 6, 78–84. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.03.009 .

41. Newton, AH, Cardani, A. et Braciale, TJ (2016). La réponse immunitaire de l'hôte dans l'infection par un virus respiratoire : équilibrer la clairance du virus et l'immunopathologie. Sémin. Immunopathol. 38, 471–482. https://doi.org/10.1007/s00281-016-0558-0 .

42. Medzhitov, R., Schneider, DS et Soares, MP (2012). La tolérance aux maladies comme stratégie de défense. Sciences 335, 936–941. https://doi.org/10. 1126/science.1214935.

43. Iwasaki, A., Foxman, EF et Molony, RD (2017). Défenses immunitaires locales précoces des voies respiratoires. Nat. Rév. Immunol. 17, 7–20. https://doi.org/10.1038/nri.2016.117 .

44. Low, N., Bavdekar, A., Jeyaseelan, L., Hirve, S., Ramanathan, K., An draws, NJ, Shaikh, N., Jadi, RS, Rajagopal, A., Brown, KE, et coll. (2015). Un essai randomisé et contrôlé d'un vaccin en aérosol contre la rougeole. N. Engl. J. Med. 372, 1519-1529. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407417 .

45. James, KR, Elmentaite, R., Teichmann, SA et Hold, GL (2022). Redéfinir l'immunité intestinale avec la transcriptomique unicellulaire. Muqueux Im munol. 15, 531–541. https://doi.org/10.1038/s41385-021-00470-y.

46. Bekkering, S., Domínguez-André, J., Joosten, LAB, Riksen, NP et Netea, MG (2021). Immunité entraînée : reprogrammation de l'immunité innée dans la santé et la maladie. Annu. Rév. Immunol. 39, 667–693. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-102119-073855 .

47. Netea, MG, Giamarellos-Bourboulis, EJ, Domínguez-André, J., Curtis, N., van Crevel, R., van de Veerdonk, FL et Bonten, M. (2020). Immunité entraînée : un outil pour réduire la sensibilité et la gravité de l'infection par le SRAS-CoV-2. Cellule 181, 969–977. https://doi.org/10.1016/j. cell.2020.04.042.

48. Netea, MG, Quintin, J. et van der Meer, JW (2011). Immunité entraînée : une mémoire pour la défense innée de l'hôte. Microbe hôte cellulaire 9, 355–361. https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.04.006.

49. Randall, TD, et Mebius, RE (2014). Le développement et la fonction des tissus lymphoïdes muqueux : un jeu d'équilibre avec les micro-organismes. Immunol Muqueux. 7, 455–466. https://doi.org/10.1038/mi.2014.11.

50. Xing, Z., Afkhami, S., Bavananthasivam, J., Fritz, DK, D'Agostino, MR, Vaseghi-Shanjani, M., Yao, Y. et Jeyanathan, M. (2020). Mémoire immunitaire innée des macrophages résidant dans les tissus et immunité innée entraînée : redéfinir le concept et les stratégies du vaccin. J. Leukoc. Biol. 108, 825–834. https://doi.org/10.1002/JLB.4MR0220-446R.

51. Denney, L., et Ho, LP (2018). Le rôle de l'épithélium respiratoire dans la défense de l'hôte contre l'infection par le virus de la grippe. Biomed J. 41, 218–233. https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.08.004 .

52. Zimmermann, P., et Curtis, N. (2019). Facteurs qui influencent la réponse immunitaire à la vaccination. Clin. Microbiol. Rév. 32. e00084– e00018. https://doi.org/10.1128/CMR.00084-18.

53. Ichinohe, T., Pang, IK, Kumamoto, Y., Peaper, DR, Ho, JH, Murray, TS et Iwasaki, A. (2011). Le microbiote régule la défense immunitaire contre l'infection par le virus de la grippe A des voies respiratoires. Proc. Natl. Acad. Sci. États-Unis 108, 5354–5359. https://doi.org/10.1073/pnas.1019378108.

54. Hagan, T., Cortese, M., Rouphael, N., Boudreau, C., Linde, C., Maddur, MS, Das, J., Wang, H., Guthmiller, J., Zheng, NY, et coll. (2019). La perturbation du microbiome intestinal induite par les antibiotiques altère l'immunité aux vaccins chez l'homme. Cellule 178, 1313–1328.e13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019. 08.010.

55. Oh, JZ, Ravindran, R., Chassaing, B., Carvalho, FA, Maddur, MS, Bower, M., Hakimpour, P., Gill, KP, Nakaya, HI, Yarovinsky, F., et al. (2014). La détection médiée par le TLR5 du microbiote intestinal est nécessaire pour les réponses anticorps à la vaccination contre la grippe saisonnière. Immunité 41, 478–492. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.08.009.

56. Bradley, KC, Finsterbusch, K., Schnepf, D., Crotta, S., Llorian, M., Davidson, S., Fuchs, SY, Staeheli, P. et Wack, A. (2019). Les signaux d'interféron tonique induits par le microbiote dans les cellules stromales pulmonaires protègent de l'infection par le virus de la grippe. Cell Rep. 28, 245–256.e4. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.105 .

57. Crane, MJ, Lee, KM, FitzGerald, ES et Jamieson, AM (2018). Survivre aux infections pulmonaires mortelles : mécanismes innés de tolérance de l'hôte dans le système pulmonaire. Devant. Immunol. 9, 1421. https://doi.org/10.3389/ fimmu.2018.01421.

58. Gould, VMW, Francis, JN, Anderson, KJ, Georges, B., Cope, AV et Tregoning, JS (2017). Les IgA nasales offrent une protection contre les humains

Machine Translated by Google

provocation grippale chez des volontaires présentant un faible titre sérique d'anticorps antigrippaux. Devant. Microbiol. 8, 900. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00900.

59. Hansen, IS, Baeten, DLP et den Dunnen, J. (2019). La fonction inflammatoire des IgA humaines. Cellule. Mol. Vie Sci. 76, 1041-1055. https://doi.org/10.1007/s00018-018-2976-8 .

60. Holtzman, MJ, Byers, DE, Alexander-Brett, J. et Wang, X. (2014). Le rôle des cellules épithéliales des voies respiratoires et des cellules immunitaires innées dans les maladies respiratoires chroniques. Nat. Rév. Immunol. 14, 686–698. https://doi.org/10. 1038/nri3739.

61. Lamichhane, A., Azegamia, T. et Kiyonoa, H. (2014). Le système immunitaire muqueux pour le développement de vaccins. Vaccin 32, 6711–6723. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.089 .

62. Whitsett, JA, et Alenghat, T. (2015). Les cellules épithéliales respiratoires orchestrent l'immunité pulmonaire innée. Nat. Immunol. 16, 27–35. https://doi.org/10.1038/ni.3045.

63. Zimmermann, P., et Curtis, N. (2018). L'influence du microbiome intestinal sur les réponses vaccinales. Vaccin 36, 4433–4439. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.066 .

64. Sterlin, D., Mathian, A., Miyara, M., Mohr, A., Anna, F., Claer, L., Quentric, P., Fadlallah, J., Devilliers, H., Ghillani, P. ., et coll. (2021). L'IgA domine la réponse précoce des anticorps neutralisants au SRAS-CoV-2. Sci. Trad. Méd. 13, eabd2223. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd2223.

65. Taylor, HP et Dimmock, NJ (1985). Le mécanisme de neutralisation du virus de la grippe par les IgA sécrétoires est différent de celui des IgA ou IgG monomères. J. Exp. Méd. 161, 198–209. https://doi.org/10.1084/jem.161. 1.198.

66. Corthe´sy, B. (2013). Fonctions à multiples facettes des IgA sécrétoires au niveau des surfaces muqueuses. Devant. Immunol. 4, 185. https://doi.org/10.3389/fimmu. 2013.00185.

67. Ben Mkaddem, S., Rossato, E., Heming, N. et Monteiro, RC (2013). Rôle anti-inflammatoire du récepteur IgA Fc (CD89) : de l'auto-immunité aux perspectives thérapeutiques. Auto-immun. Rév. 12, 666–669. https://doi. org/10.1016/j.autrev.2012.10.011.

68. Callow, KA (1985). Effet de l'immunité humorale spécifique et de certains facteurs non spécifiques sur la résistance des volontaires à l'infection par le coronavirus respiratoire. J. Hyg. 95, 173–189. Londres. https://doi.org/10.1017/s0022 172400062410.

69. Favre, L., Spertini, F. et Corthe´sy, B. (2005). Les IgA sécrétoires possèdent des propriétés modulatrices intrinsèques stimulant les réponses immunitaires muqueuses et systémiques. J. Immunol. 175, 2793–2800. https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.5.2793 .

70. Rose, MA (2014). Immunisation muqueuse en perspective. Hum. Vaccin. Immunautre. 10, 2115–2117. https://doi.org/10.4161/hv.29609.

71. Suzuki, T., Ainai, A. et Hasegawa, H. (2017). Caractéristiques fonctionnelles et structurelles des anticorps IgA sécrétoires induits par les vaccins muqueux contre le virus de la grippe. Vaccin 35, 5297–5302. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.093 .

72. Wiseman, DJ, Thwaites, RS, Drysdale, SB, Janet, S., Donaldson, GC, Wedzicha, JA et Openshaw, PJ ; Enquêteurs RESCEU (2020). Biomarqueurs immunologiques et inflammatoires de susceptibilité et de sévérité dans les infections par le virus respiratoire syncytial de l'adulte. J. Infecter. Dis. 222, S584–S591. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa063.

73. Russell, CD, Unger, SA, Walton, M. et Schwarze, J. (2017). La réponse immunitaire humaine à l'infection par le virus respiratoire syncytial. Clin. Mi crobiol. Rév. 30, 481–502. https://doi.org/10.1128/CMR.00090-16.

74. Takamatsu, Y., Omata, K., Shimizu, Y., Kinoshita-Iwamoto, N., Terada, M., Suzuki, T., Morioka, S., Uemura, Y., Ohmagari, N., Maeda , K., et Mitsuya, H. (2022). La réponse IgA humorale neutralisant le SRAS-CoV-2 se produit plus tôt, mais est modeste et diminue plus rapidement que la réponse IgG. Mi crobiol. Spectre. e0271622. https://doi.org/10.1128/spectrum.02716-22.

75. Ameratunga, R., Leung, E., Woon, ST, Lea, E., Allan, C., Chan, L., Steele, R., Lehnert, K. et Longhurst, H. (2022). Le déficit sélectif en IgA peut être un facteur de risque sous-reconnu de COVID-19 sévère. J. Allergy Clin. Immunol. Pratique. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.10.002.

76. Li, M., Wang, Y., Sun, Y., Cui, H., Zhu, SJ et Qiu, HJ (2020). Vaccins muqueux : stratégies et défis. Immunol. Lett. 217, 116–125. https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.10.013.

77. Irving, AT, Ahn, M., Goh, G., Anderson, DE et Wang, LF (2021). Leçons des défenses de l'hôte des chauves-souris, un réservoir viral unique. Nature 589, 363–370. https://doi.org/10.1038/s41586-020-03128-0.

78. Arneth, B. (2021). Immunité innée entraînée. Immunol. Rés. 69, 1–7. https://doi.org/10.1007/s12026-021-09170-y.

79. Smith, CB, Purcell, RH, Bellanti, JA et Chanock, RM (1966). Effet protecteur des anticorps dirigés contre le virus parainfluenza de type 1. N. Engl. J. Med. 275, 1145–1152. https://doi.org/10.1056/NEJM196611242752101.

80. Plotkin, SA (2020). Mises à jour sur les corrélats immunologiques de la protection induite par le vaccin. Vaccin 38, 2250–2257. https://doi.org/10.1016/j. vaccin.2019.10.046.

81. Russell, MW, Moldoveanu, Z., Ogra, PL et Mestecky, J. (2020). Immunité muqueuse dans le COVID-19 : un aspect négligé mais critique de l'infection par le SRAS-CoV-2. Devant. Immunol. 11, 611337. https://doi.org/10. 3389/fimmu.2020.611337.

82. Lavelle, EC, et Ward, RW (2022). Vaccins muqueux - fortifier les frontières. Nat. Rév. Immunol. 22, 236–250. https://doi.org/10.1038/s41577-021-00583-2 .

83. Schenkel, JM et Masopust, D. (2014). Cellules T mémoire résidant dans les tissus. Immunité 41, 886–897. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014. 12.007.

84. Allie, SR, et Randall, TD (2017). Immunité pulmonaire aux virus. Clin. Sci. (Londres.) 131, 1737–1762. https://doi.org/10.1042/CS20160259.

85. Seong, Y., Lazarus, NH, Sutherland, L., Habtezion, A., Abramson, T., He, XS, Greenberg, HB et Butcher, EC (2017). Les signatures des récepteurs trafiquants définissent les plasmablastes sanguins répondant à une provocation immunitaire spécifique à un tissu. JCI Insight 2, e90233. https://doi.org/10.1172/jci. perspicacité.90233.

86. Turner, DL, Bickham, KL, Thome, JJ, Kim, CY, D'Ovidio, F., Wherry, EJ et Farber, DL (2014). Niches pulmonaires pour la génération et le maintien des lymphocytes T mémoire résidant dans les tissus. Immunol Muqueux. 7, 501–510. https://doi.org/10.1038/mi.2013.67.

87. Sheikh-Mohamed, S., Sanders, EC, Gommerman, JL et Tal, MC (2022). Gardiens de la galaxie buccale et nasopharyngée : IgA et protection contre l'infection par le SRAS-CoV-2. Immunol. Rév. 309, 75–85. https://doi.org/10.1111/imr.13118 .

88. Primorac, D., Vrdoljak, K., Brlek, P., Pavelic, E., Molnar, V., Mati sic, V., Erceg Ivkosic, I. et Parcina, M. (2022). Réponses immunitaires adaptatives et immunité au SRAS-CoV-2. Devant. Immunol. 13, 848582. https://doi. org/10.3389/fimmu.2022.848582.

89. Mouro, V., et Fischer, A. (2022). Faire face à une pandémie virale muqueuse : leçons des vaccins COVID-19. Immunol Muqueux. 15, 584–594. https://doi.org/10.1038/s41385-022-00517-8.

90. Hennings, V., Tho¨rn, K., Albinsson, S., Lingblom, C., Andersson, K., An dersson, C., Jarbur, K., Pullerits, R., Idorn, M., Paludan, SR, et al. (2022). La présence d'IgA anti-SRAS-CoV-2 sériques semble protéger les agents de santé primaires contre le COVID-19. EUR. J. Immunol. 52, 800–809. https://doi.org/10.1002/eji.202149655.

91. Luke, TC, Kilbane, EM, Jackson, JL et Hoffman, SL (2006). Méta analyse : produits sanguins convalescents pour la pneumonie grippale espagnole : un futur traitement contre le H5N1 ? Anne. Interne. Méd. 145, 599–609. https://doi. org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139.

92. Smorodintzew, AA, Gulamow, AG et Tschalkina, OM (1940). U¨ ber die spezifische Prophylaxe der epidemischen Grippe durch Inhalation antigrippo¨ sen Sérums. Z.Klin. Méd. 138, 687–806.

93. Yu, X., Tsibane, T., McGraw, PA, House, FS, Keefer, CJ, Hicar, MD, Tumpey, TM, Pappas, C., Perrone, LA, Martinez, O., et al. (2008). Anticorps neutralisants dérivés des cellules B des survivants de la pandémie de grippe de 1918. Nature 455, 532–536. https://doi.org/10.1038/nature07231 .

Machine Translated by Google

94. Englund, JA (1994). Protection passive contre la maladie à virus respiratoire syncytial chez le nourrisson : le rôle des anticorps maternels. Pédiatre Infecter. Dis. J. 13, 449–453. https://doi.org/10.1097/00006454-199405000-00037.

95. Renegar, KB, Small, PA, Jr., Boykins, LG et Wright, PF (2004). Rôle des IgA versus IgG dans le contrôle de l'infection virale grippale dans les voies respiratoires murines. J. Immunol. 173, 1978-1986. https://doi.org/10. 4049/jimmunol.173.3.1978.

96. Morens, DM, Taubenberger, JK et Fauci, AS (2008). Rôle prédominant de la pneumonie bactérienne comme cause de décès dans la grippe pandémique : implications pour la préparation à la grippe pandémique. J. Infecter. Dis. 198, 962–970. https://doi.org/10.1086/591708.

97. Rowe, HM, Livingston, B., Margolis, E., Davis, A., Meliopoulos, VA, Ech lin, H., Schultz-Cherry, S. et Rosch, JW (2020). Les bactéries respiratoires stabilisent et favorisent la transmission aérienne du virus de la grippe A. mSystems 5. e00762–e00720. https://doi.org/10.1128/mSystems.00762-20.

98. Morens, DM, et Taubenberger, JK (2015). Une épidémie oubliée qui a changé la médecine : la rougeole dans l'armée américaine, 1917-18. Lancette infectée. Dis. 15, 852–861. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00109-7.

99. Szabo, PA, Miron, M. et Farber, DL (2019). Localisation, localisation, localisation : cellules T mémoire résidentes tissulaires chez la souris et l'homme. Sci. Immunol. 4, eaas9673. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aas9673.

100. Gray, JI et Farber, DL (2022). Cellules immunitaires résidant dans les tissus chez l'homme. Annu. Rév. Immunol. 40, 195–220. https://doi.org/10.1146/an nurev-immunol-093019-112809.

101. Krammer, F. (2021). Corrélats de protection contre l'infection par le SRAS-CoV-2. Lancette 397, 1421–1423. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00782-0.

102. Hall, V., Foulkes, S., Insalata, F., Saei, A., Kirwan, P., Atti, A., Wellington, E., Khawam, J., Munro, K., Cole, M ., et coll. (2021). Efficacité et durabilité de la protection contre une future infection par le SRAS-CoV-2 conférée par la vaccination au COVID-19 et une infection antérieure ; résultats de l'étude de cohorte prospective UK SIREN sur les travailleurs de la santé de mars 2020 à septembre 2021. Préimpression à medRxiv. https://doi.org/10.1101/2021. 11.29.21267006.

103. Brown, TA, Murphy, BR, Radl, J., Haaijman, JJ et Mestecky, J. (1985). Distribution des sous-classes et forme moléculaire des anticorps anti-hémagglutinine de l'immunoglobuline A dans les sérums et les sécrétions nasales après une infection secondaire expérimentale par le virus de la grippe A chez l'homme. J.Clin. Microbiol. 22, 259-264. https://doi.org/10.1128/jcm.22.2.259-264.1985.

104. Dolin, R., Richman, DD, Murphy, BR et Fauci, AS (1977). Réponses immunitaires à médiation cellulaire chez l'homme après une infection induite par le virus de la grippe A. J. Infecter. Dis. 135, 714–719. https://doi.org/10.1093/infdis/135.5.714 .

105. Ng, S., Nachbagauer, R., Balmaseda, A., Stadlbauer, D., Ojeda, S., Patel, M., Rajabhathor, A., Lopez, R., Guglia, AF, Sanchez, N. , et coll. (2019). Nouveaux corrélats de protection contre l'infection par le virus pandémique H1N1 de la grippe A. Nat. Méd. 25, 962–967. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0463-x .

106. Hayward, AC, Wang, L., Goonetilleke, N., Fragaszy, EB, Bermingham, A., Copas, A., Dukes, O., Millett, ER, Nazareth, I., Nguyen-Van-Tam, JS, et al. (2015). Protection naturelle médiée par les lymphocytes T contre la grippe saisonnière et pandémique. Résultats de l'étude de cohorte Flu Watch. Suis. J. Respir. Crit. Soin Méd. 191, 1422–1431. https://doi.org/10.1164/rccm. 201411-1988OC.

107. Sridhar, S., Begom, S., Bermingham, A., Hoschler, K., Adamson, W., Carman, W., Bean, T., Barclay, W., Deeks, JJ et Lalvani, A. (2013). Corrélats immunitaires cellulaires de la protection contre la grippe pandémique symptomatique. Nat. Méd. 19, 1305–1312. https://doi.org/10.1038/nm.3350.

108. Wright, PF, Hoen, AG, Ilyushina, NA, Brown, EP, Ackerman, ME, Wieland-Alter, W., Connor, RI, Jegaskanda, S., Rosenberg-Hasson, Y., Haynes, BC, et Al. (2016). Corrélats de l'immunité contre la grippe tels que déterminés par la provocation d'enfants par un vaccin antigrippal vivant atténué. Ouvrez le forum Infect. Dis. 3, ofw108. https://doi.org/10.1093/ofid/ofw108 .

109. Kosik, I., Angeletti, D., Gibbs, JS, Angel, M., Takeda, K., Kosikova, M., Nair, V., Hickman, HD, Xie, H., Brooke, CB et Yewdell, JW (2019). L'inhibition de la neuraminidase contribue à la neutralisation du virus de la grippe A en anticorps anti-souches d'hémagglutinine. J. Exp. Méd. 216, 304–316. https://doi.org/10.1084/jem.20181624 .

110. Memoli, MJ, Shaw, PA, Han, A., Czajkowski, L., Reed, S., Athota, R., Bristol, T., Fargis, S., Risos, K., Powers, JH, et Al. (2016). Évaluation des anticorps antihémagglutinine et antineuraminidase comme corrélats de protection dans un modèle de provocation humaine saine par le virus de la grippe A/H1N1. mBio 7. e00417–e00416. https://doi.org/10.1128/mBio.00417-16.

111. Park, JK, Han, A., Czajkowski, L., Reed, S., Athota, R., Bristol, T., Ro sas, LA, Cervantes-Medina, A., Taubenberger, JK et Memoli, MJ (2018). Évaluation de l'anticorps préexistant de la tige anti-hémagglutinine en tant que corrélat de la protection lors d'une provocation par un volontaire sain avec le virus de la grippe A/H1N1pdm. mBio 9. e02284–e02217. https://doi.org/10.1128/mBio.02284-17 .

112. Eichelberger, MC, Morens, DM et Taubenberger, JK (2018). Neur aminidase comme antigène du vaccin contre la grippe : un fruit à portée de main, prêt à être cueilli pour améliorer l'efficacité du vaccin. Courant. Avis. Immunol. 53, 38–44. https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.03.025.

113. Cox, RJ, Brokstad, KA et Ogra, P. (2004). Virus de la grippe : immunité et stratégies de vaccination. Comparaison de la réponse immunitaire aux vaccins antigrippaux inactivés et vivants atténués. Scannez. J. Immunol. 59, 1–15. https://doi.org/10.1111/j.0300-9475.2004.01382.x.

114. Alcendor, DJ, Matthews-Juarez, P., Smoot, D., Hildreth, JEK, Lamar, K., Tabatabai, M., Wilus, D. et Juarez, PD (2022). Infections révolutionnaires au COVID-19 aux États-Unis : implications pour la prolongation de la pandémie. Vaccins 10, 755. Bâle. https://doi.org/10.3390/vaccines10050755.

115. Demicheli, V., Jefferson, T., Di Pietrantonj, C., Ferroni, E., Thorning, S., Thomas, RE et Rivetti, A. (2018). Vaccins pour prévenir la grippe chez les personnes âgées. Système de base de données Cochrane. Rév. 2, CD004876. https://doi. org/10.1002/14651858.CD004876.pub4.

116. Vardeny, O., Kim, K., Udell, JA, Joseph, J., Desai, AS, Farkouh, ME, Hegde, SM, Hernandez, AF, McGeer, A., Talbot, HK, et al. (2021). Effet du vaccin antigrippal trivalent à dose élevée par rapport au vaccin quadrivalent à dose standard sur la mortalité ou l'hospitalisation cardiorespiratoire chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire à haut risque : un essai clinique randomisé. JAMA 325, 39–49. https://doi.org/10.1001/jama.2020.23649.

117. Lee, JS, Yoon, S., Han, SJ, Kim, ED, Kim, J., Shin, HS et Seo, KY (2022). Vaccination collyre : une voie de vaccination prometteuse pour des réponses efficaces aux pandémies. Expert Rev. Vaccins 21, 91–101. https://doi.org/10.1080/14760584.2022.2008246.

118. Calzas, C., et Chevalier, C. (2019). Formulations innovantes de vaccins muqueux contre les infections par le virus de la grippe A. Devant. Immunol. 10, 1605. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01605.

119. Hodgins, B., Pillet, S., Landry, N. et Ward, BJ (2019). La vaccination primaire avec un vaccin antigrippal à particules de type virus dérivé de plantes suscite une large réponse immunitaire et protège les souris âgées de la mort et de la fragilité après l'épreuve. Immun. 16, 27 ans . https://doi.org/10. 1186/s12979-019-0167-6.

120. Chung, H., Kim, EA et Chang, J. (2021). Une stratégie « d'amorçage et de déploiement » pour un vaccin antigrippal universel ciblant la nucléoprotéine induit des lymphocytes T CD8 à mémoire résidente pulmonaire. Réseau immunitaire. 21, e28. https://doi.org/10. 4110/in.2021.21.e28.

121. Gary, EN, Tursi, NJ, Warner, B., Parzych, EM, Ali, AR, FRASE, D., Moffat, E., Embury-Hyatt, C., Smith, TRF, Broderick, KE, et al . (2022). L'adjuvant de chimiokine mucosale améliore les réponses médiées par le vaccin synDNA au SRAS-CoV-2 et fournit une protection hétérologue in vivo. Cellule. Repr. Méd. 3, 100693. https://doi.org/10.1016/j.xcrm. 2022.100693.

122. Bernstein, DI, Cardin, RD, Bravo, FJ, Awasthi, S., Lu, P., Pullum, DA, Dixon, DA, Iwasaki, A. et Friedman, HM (2019). Application réussie de la stratégie prime and pull pour un vaccin thérapeutique contre le HSV. npj Vac cinés 4, 33. https://doi.org/10.1038/s41541-019-0129-1.

123. Poehling, KA, Caspard, H., Peters, TR, Belongia, EA, Congeni, B., Gaglani, M., Griffin, MR, Irving, SA, Kavathekar, PK, McLean, HQ, et al. (2018). Efficacité vaccinale 2015-2016 des vaccins antigrippaux vivants atténués et activés chez les enfants aux États-Unis. Clin. Infecter. Dis. 66, 665–672. https://doi.org/10.1093/cid/cix869.

Machine Translated by Google

124. Isakova-Sivak, V. Matyushenko, T. Kotomina, I. Kiseleva, E. Krutikova, S. Donina, A. Rekstin, N. Larionova, D. Mezhenskaya, Sivak , K., et al. (2019). L'immunisation séquentielle avec des candidats vaccins universels vivants atténués contre la grippe protège les furets contre une provocation par un virus hétérologue à forte dose. Vaccins 7, 61. Bâle. https://doi.org/10.3390/vaccins7030061 .

125. Angeletti, D., Kosik, I., Santos, JJS, Yewdell, WT, Boudreau, CM, Mallajosyula, VVA, Mankowski, MC, Chambers, M., Prabhakaran, M., Hickman, HD, et al. (2019). Immunodominance débordante pour cibler les épitopes largement neutralisants sous-dominants. Proc. Natl. Acad. Sci. États-Unis 116, 13474–13479. https://doi.org/10.1073/pnas.1816300116.

126. Price, WH, et Thind, IS (1972). Le mécanisme de protection croisée offert par le virus de la dengue contre le virus West Nile chez le hamster. J. Hyg. 70, 611–617. Londres. https://doi.org/10.1017/s0022172400022476.

127. Park, J., Fong Legaspi, SL, Schwartzman, LM, Gygli, SM, Sheng, ZM, Freeman, AD, Matthews, LM, Xiao, Y., Ramuta, MD, Batchen kova, NA, et al. (2022). Un vaccin multivalent inactivé contre le virus de la grippe A est largement protecteur chez les souris et les furets. Sci. Trad. Méd. 14, eabo2167. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo2167.

128. Folschweiller, N., Vanden Abeele, C., Chu, L., Van Damme, P., Garcia Sastre, A., Krammer, F., Nachbagauer, R., Palese, P., Solo´ rzano , A., Bi, D., et al. (2022). Réactogénicité, innocuité et immunogénicité des vaccins chimériques à virion fragmenté contre l'hémagglutinine grippale, adjuvantés avec AS01 ou AS03 ou sans adjuvant : un essai contrôlé randomisé de phase 1–2. Lancette infectée. Dis. 22, 1062-1075. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00024-X.

129. Darricarre, N., Qiu, Y., Kanekiyo, M., Creanga, A., Gillespie, RA, Moin, SM, Saleh, J., Sancho, J., Chou, TH, Zhou, Y. , et coll. (2021). Large neutralisation des virus H1 et H3 par des vaccins souches HA grippaux avec adjuvant chez les primates non humains. Sci. Trad. Méd. 13, eabe5449. https://doi. org/10.1126/scitranslmed.abe5449.

130. Trkola, A., Purtscher, M., Muster, T., Ballaun, C., Buchacher, A., Sullivan, N., Srinivasan, K., Sodroski, J., Moore, JP et Katinger, H. (1996). L'anticorps monoclonal humain 2G12 définit un épitope de neutralisation distinctif sur la glycoprotéine gp120 du virus de l'immunodéficience humaine de type 1. J. Virol. 70, 1100-1108. https://doi.org/10.1128/JVI.70.2.1100-1108.1996 .

131. Saelens, X. (2019). Le rôle de l'ectodomaine de la protéine matricielle 2 dans le développement de vaccins antigrippaux universels. J. Infecter. Dis. 219, S68–S74. https://doi.org/10.1093/infdis/jiz003.

132. Han, A., Czajkowski, L., Rosas, LA, Cervantes-Medina, A., Xiao, Y., Gouzoulis, M., Lumbard, K., Hunsberger, S., Reed, S., Athota, R., et al. (2021). Innocuité et efficacité du CR6261 dans un modèle de provocation humaine en bonne santé contre la grippe A H1N1. Clin. Infecter. Dis. 73, e4260–e4268. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1725 .

133. Park, JK, Xiao, Y., Ramuta, MD, Rosas, LA, Fong, S., Matthews, AM, Freeman, AD, Gouzoulis, MA, Batchenkova, NA, Yang, X., et al. (2020). L'immunité préexistante à la tige d'hémagglutinine du virus de la grippe pourrait conduire à la sélection de virus mutants échappant aux anticorps dans un modèle de provocation humaine. Nat. Méd. 26, 1240–1246. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0937-x .

134. Tungatt, K., Dolton, G., Morgan, SB, Attaf, M., Fuller, A., Whalley, T., Hemmink, JD, Porter, E., Szomolay, B., Montoya, M., et coll. (2018). Induction de lymphocytes T CD8 locaux spécifiques de la grippe dans les voies respiratoires après administration par aérosol d'un antigène ou d'un virus vaccinal chez le porc consanguin Babraham. PLoS Pathog. 14, e1007017. https://doi.org/10.1371/journal.ppat. 1007017.

135. Morgan, SB, Hemmink, JD, Porter, E., Harley, R., Shelton, H., Aramouni, M., Everett, HE, Brookes, SM, Bailey, M., Townsend, AM, et al. (2016). L'administration par aérosol d'un candidat vaccin universel contre la grippe réduit la charge virale chez les porcs infectés par le virus pandémique H1N1. J. Immunol. 196, 5014–5023. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502632.

136. Henry, C., Zheng, NY, Huang, M., Cabanov, A., Rojas, KT, Kaur, K., Andrews, SF, Palm, AE, Chen, YQ, Li, Y., et al. (2019). La vaccination contre le virus de la grippe provoque des réponses cellulaires B mal adaptées chez les personnes âgées. Microbe hôte cellulaire 25, 357–366.e6. https://doi.org/10.1016/j.chom.2019. 01.002.

137. King, RG, Silva-Sanchez, A., Peel, JN, Botta, D., Meza-Perez, S., Allie, R., Schultz, MD, Liu, M., Bradley, JE, Qiu, S ., et coll. (2020). L'administration intranasale à dose unique d'AdCOVID suscite une immunité systémique et muqueuse contre le SRAS-CoV-2 chez la souris. https://doi.org/10.1101/2020.10. 10.331348.

138. Krishnaswamy, JK, Gowthaman, U., Zhang, B., Mattsson, J., Szeponik, L., Liu, D., Wu, R., White, T., Calabro, S., Xu, L. , et coll. (2017). Les cellules dendritiques conventionnelles CD11b(+) migratrices induisent des réponses d'anticorps dépendantes des cellules auxiliaires folliculaires T. Sci. Immunol. 2, eaam9169. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aam9169 .

139. Lund, FE et Randall, TD (2021). Odeur de vaccin. Sciences 373, 397–399. https://doi.org/10.1126/science.abg9857.

140. van Doremalen, N., Purushotham, JN, Schulz, JE, Holbrook, MG, Bushmaker, T., Carmody, A., Port, JR, Yinda, CK, Okumura, A., Satur day, G., et Al. (2021). La vaccination intranasale ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 réduit l'excrétion virale après une provocation par SARS-CoV-2 D614G dans des modèles précliniques. Sci. Trad. Méd. 13, eabh0755. https://doi.org/10.1126/sci translmed.abh0755.

141. Ye, ZW, Ong, CP, Tang, K., Fan, Y., Luo, C., Zhou, R., Luo, P., Cheng, Y., Gray, VS, Wang, P., et Al. (2022). L'administration intranasale d'une dose unique d'un vaccin vivant atténué candidat dérivé d'une souche SARS-CoV-2 déficiente en NSP16 confère une immunité stérilisante chez les animaux. Cellule. Mol. Immunol. 19, 588–601. https://doi.org/10.1038/s41423-022-00855-4 .

142. Hagey, RJ, Elazar, M., Pham, EA, Tian, S., Ben-Avi, L., Bernardin Souibgui, C., Yee, MF, Moreira, FR, Rabinovitch, MV, Meganck, RM, et Al. (2022). Antiviraux programmables ciblant les structures secondaires critiques de l'ARN viral conservé du virus de la grippe A et du SRAS-CoV 2. Nat. Méd. 28, 1944–1955. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01908-x .

143. Sterlin, D., et Gorochov, G. (2021). Lorsque les anticorps IgA thérapeutiques pourraient arriver à maturité. Pharmacologie 106, 9–19. https://doi.org/10.1159/000510251 .

144. van Splunter, M., van Hoffen, E., Floris-Vollenbroek, EG, Timmerman, H., de Bos, EL, Meijer, B., Ulfman, LH, Witteman, B., Wells, JM, Brugman , S., et al. (2018). La vaccination orale contre le choléra favorise le retour des cellules B mémoire IgA(+) vers le gros intestin et les voies respiratoires. Immunol Muqueux. 11, 1254–1264. https://doi.org/10.1038/s41385-018-0006-7.

145. Everitt, AR, Clare, S., Pertel, T., John, SP, Wash, RS, Smith, SE, Chin, CR, Feeley, EM, Sims, JS, Adams, DJ, et al. (2012). IFITM3 limite la morbidité et la mortalité associées à la grippe. Nature 484, 519-523. https://doi.org/10.1038/nature10921.

146. D'Agnillo, F., Walters, KA, Xiao, Y., Sheng, ZM, Scherler, K., Park, J., Gygli, S., Rosas, LA, Sadtler, K., Kalish, H. , et coll. (2021). Lésions épithéliales et endothéliales pulmonaires, perte de réparation tissulaire, inhibition de la fibrinolyse et sénescence cellulaire dans le COVID-19 mortel. Sci. Trad. Méd. 13, eabj7790. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj7790.

147. Ziegler, CGK, Miao, VN, Owings, AH, Navia, AW, Tang, Y., Bromley, JD, Lotfy, P., Sloan, M., Laird, H., Williams, HB, et al. (2021). Immunité intrinsèque locale altérée à l'infection par le SRAS-CoV-2 dans les cas graves de COVID-19. Cellule 184, 4713–4733.e22. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.023.

148. Green, CA, Sande, CJ, de Lara, C., Thompson, AJ, Silva-Reyes, L., Napolitano, F., Pierantoni, A., Capone, S., Vitelli, A., Klenerman, P. ., et Pollard, AJ (2018). Immunité humorale et cellulaire au VRS chez les nourrissons, les enfants et les adultes. Vaccin 36, 6183–6190. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.056 .

149. Zinkernagel, RM (2018). Et si l'immunité protectrice était basée sur l'antigène et non sur les cellules B et T dites "mémoire" ? Immunol. Rév. 283, 238–246. https://doi.org/10.1111/imr.12648.

150. Mao, T., Israelow, B., Suberi, A., Zhou, L., Reschke, M., Pen˜ a-Herna´n dez, MA, Dong, H., Homer, RJ, Saltzman, WM , et Iwasaki, A. (2022). Le rappel de vaccin de pointe intranasal sans adjuvant suscite une immunité muqueuse protectrice robuste contre les sarbecovirus. https://doi.org/10.1101/2022.01.24.477597.